

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1931

N<sup>e</sup> 2

---

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

*Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931*

PAR

**JULES BRUZEAU**

Né à Paris le 1<sup>er</sup> Octobre 1907

---

**Recherche de l'Ultravirus Tuberculeux**  
**chez le Bœuf et chez le Chien**

---

JURY :

*Président :* M. A. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine  
*Assesseurs* { M. L. PANISSET, Professeurs à l'Ecole Nationale  
                  { M. J. VERGE, Vétérinaire d'Alfort

---

LES PRESSES MODERNES  
45, Rue de Maubeuge, PARIS

1931



ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1931

N<sup>e</sup> ..... 2

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

*Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931*

PAR

**JULES BRUZEAU**

Né à Paris le 1<sup>er</sup> Octobre 1907

## Recherche de l'Ultravirus Tuberculeux chez le Bœuf et chez le Chien

JURY :

*Président* : M. A. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine

*Assesseurs* { M. L. PANISSET. Professeurs à l'Ecole Nationale  
M. J. VERGE. Vétérinaire d'Alfort

LES PRESSES MODERNES

45, Rue de Maubeuge, PARIS

1931

## PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

*Directeurs honoraires* : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

*Directeur* : M. E. NICOLAS

*Professeurs honoraires* : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire  
des Ecoles vétérinaires : P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

### PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

|                                                                                                                                         | MM.                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Anatomie descriptive des animaux domestiques .....                                                                                      | BRESSOU.                 |
| Physiologie, thérapeutique générale.....                                                                                                | MAIGNON.                 |
| Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie.....                                                                               | NICOLAS.                 |
| Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoologie.....                                                                         | HENRY.                   |
| Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique;<br>sémiologie et propédeutique, jurisprudence.....                        | ROBIN.                   |
| Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, cli-<br>nique : anatomie chirurgicale, médecine opératoire et fer-<br>rure..... | COQUOT.                  |
| Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique;<br>médecine opératoire, obstétrique.....                               | LESBOUYRIES              |
| Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes<br>et police sanitaire, clinique .....                                      | PANISSET.                |
| Histologie et embryologie, anatomie pathologique; autopsies.                                                                            | PETIT.                   |
| Zootéchnie et économie rurale.....                                                                                                      | DECHAMBRE.               |
| Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale.....                                                                                  | { DECHAMBRE<br>et HENRY. |
| Industrie et contrôle des produits d'origine animale.....                                                                               | VERGE.                   |

### PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES

### CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET.

### CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN. — MOUSSU (R.). — VALADE.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opi-  
nions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être  
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur  
donner ni approbation, ni improbation.



A MON PÈRE

A MA MÈRE

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la  
présidence de cette Thèse.*

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

*Qui nous a guidé dans le choix et l'élaboration  
de ce travail.  
Hommage reconnaissant.*

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

*Qui s'intéressa à nos expériences et nous en-  
couragea de ses conseils éclairés.  
Respectueux hommage.*

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRESSOU

*Qui nous accueillit avec bienveillance dans  
son laboratoire.*

---

A TOUS NOS MAITRES D'ALFORT

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# INTRODUCTION

---

## Généralités sur les Ultravirus

---

On a l'habitude de donner à tout ce qui touche la vie un support matériel et des limites, et d'admettre la cellule comme élément fondamental de tout organisme, animal et végétal. Déjà, au moment de la découverte des microbes, l'Ecole Pasteurienne eut peine au début à faire admettre que ces éléments, dans lesquels ne se distinguent ni noyau ni protoplasme, sont des êtres vivants. Le monde scientifique les considéra alors comme des organismes inférieurs, à noyau diffus.

La découverte des ultravirus amena une perturbation encore bien plus grande en bactériologie. Leur affirmation souleva un certain scepticisme : la plupart des bactériologistes, se basant sur les difficultés de la filtration, en nièrent l'existence et pensèrent à des fautes expérimentales. Admettre comme vivant quelque chose dont rien, si ce n'est le pouvoir pathogène, ne révèle l'existence, et que même les instruments d'optique les plus perfectionnés ne permettent pas d'entrevoir, fut malaisé,

Il fallait évidemment changer sa façon de penser, s'habituer à des techniques différentes, en un mot ouvrir un nouveau chapitre dans cette science déjà si vaste de la bactériologie.

Cependant, la logique imposa l'existence des ultravirus aux plus sceptiques, et les expériences se multiplièrent, qui confirmèrent et complétèrent les premiers résultats obtenus. Certains liquides, bien que ne renfermant aucun élément visible, sont les agents indiscutés de grandes contagions : inoculés à des animaux d'expérience, ils créent chez eux la maladie. Ces liquides contiennent donc un élément vivant, virulent, que l'incubation nécessaire à la manifestation de ses propriétés pathogènes ainsi que la possibilité des passages en série sur les animaux inoculés, distingue des toxines et des ferments. Le docteur Roux les a appelés des « êtres de raison ».

On désigne actuellement sous le nom d'ultravirus, des agents pathogènes invisibles au microscope et incultivables sur les milieux usuels, filtrant à travers les bougies qui retiennent d'ordinaire les bactéries.

Cette définition est très générale et imprécise, car nous ignorons complètement les règles qu'il faut observer pour effectuer une filtration dans des conditions convenables. Les bougies de porcelaine ne sont pas de simples filtres qui, retenant certains éléments, en laissent passer d'autres et séparent ainsi les microbes visibles des microbes invisibles. La

filtration n'implique nullement l'invisibilité; en outre, tantôt un virus passe, tantôt il ne passe pas. De nombreux facteurs jouent un rôle dans ce phénomène, et nous ne les connaissons pas tous, ce sont : les dimensions des pores du filtre, la viscosité du liquide à filtrer, son alcalinité, le signe électrique de la bougie, la pression, la durée de la filtration, etc...

Les résultats obtenus sont donc irréguliers. Néanmoins, avec Hauduroy, nous pouvons classer les microbes en :

- 1° Microbes visibles non filtrants;
- 2° Microbes visibles filtrants;
- 3° Ultravirus qui se divisent en :
  - a) Inframicrobes ou microbes invisibles et filtrants;
  - b) Formes filtrantes des bacilles visibles.

Les microbes visibles et filtrants ou virus ultramicroscopiques sont ceux qui sont à la limite de la visibilité et passent à travers les filtres. On les a considérés longtemps comme des ultravirus; puis on a réussi à les voir et à les cultiver. Ce sont : le virus de la péripneumonie des bovidés, l'agent de l'agalaxie contagieuse de la brebis et de la chèvre, et les rickettsia, agents du typhus exanthématique.

Les inframicrobes sont les ultravirus proprement dits, qui n'ont jamais été vus ni cultivés. Parmi eux, nous citerons les agents de la rage de la fièvre aphteuse, de la clavelée, de la vaccine etc...

Les formes filtrantes des microbes visibles n'en sont

qu'un stade d'évolution. Les principaux microbes donnant des formes filtrantes sont : le bacille tuberculeux, le bacille typhique, le bacille dysentérique et le protéus X 19.

Il existe une forme filtrante du bacille d'Eberth, aussi virulente que la forme visible et qui à elle seule peut donner la fièvre typhoïde. Les hémocultures faites au début de la maladie à partir du sang de malades ayant tous les signes de la fièvre typhoïde, et à séro-diagnostic positif, sont parfois négatives, car dans le sang peut exister la forme filtrable. On la retrouve aussi dans les selles des typhiques. Sans doute le bacille typhique normal du sang est éliminé, puis absorbé sous la forme filtrante et se transforme ensuite dans l'organisme en bacille typhique normal.

Il existe également une forme filtrante du bacille dysentérique, ou bacille de Shiga.

D'après les travaux de Breinl, le typhus exanthématique ne serait pas dû à une rickettsia, mais à une forme invisible du bacille Protéus X 19, non pathogène, car seul ce type de Protéus est agglutiné par le sang de malades atteints de typhus et on ne le trouve pas en dehors du typhus.

Se basant sur tous ces faits, Nicolle distingue :

1° Des bactéries pathogènes sans forme invisible liée à elles. Ce sont la plupart des microbes pathogènes ;

2° Des bactéries pathogènes avec une forme invisible d'une égale virulence : bacille d'Eberth, bacille de Shiga ;

3° Des bactéries pathogènes avec une forme invisible d'une moindre virulence : bacille tuberculeux ;

4° Des bactéries non pathogènes avec une forme invisible virulente : Protéus X 19.

La nature des ultravirus est encore très mal connue et plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet.

Nous touchons avec les ultravirus les limites inférieures de la matière. Sont-ce des fluides ? des substances chimiques ?

Logiquement, nous devons penser que ce sont des microbes, car ils sont les agents indiscutés d'une trentaine de maladies contagieuses chez l'homme et chez les animaux, et nous rattachons ces dernières aux microbes. Mais peut-être ont-ils pour support un protoplasma gélatineux, diffus et homogène, sans contours bien nets, et qui échapperait à nos moyens d'investigation. Il existe une gamme de dimensions des microbes, et peut-être les ultravirus ne sont-ils que les plus petits. Nous ne pouvons les voir, car, avec nos instruments d'optique actuels, tout élément, pour être visible, doit modifier les ondes lumineuses et être de dimensions supérieures à  $1/4$  de  $\mu$ . Il faut, en outre, qu'il impressionne deux cellules différentes de la rétine. Peut-être enfin les ultravirus n'ont-ils pas d'affinité pour les matières colorantes que nous utilisons habituellement dans la technique bactériologique, et nous pouvons alors espérer que, si un jour nous arrivons à

perfectionner nos microscopes et ultramicroscopes ou si nous employons une technique spéciale, à laquelle personne n'a encore songé, nous arriverons à les voir. Cette théorie semble confirmée par le fait que le nombre des ultravirus va en diminuant à mesure que nos moyens d'étude se précisent, et que certains agents pathogènes que nous considérions autrefois comme des ultravirus, sont classés maintenant comme microbes visibles et filtrants.

D'où viennent les ultravirus ? Quelle est leur origine ?

Nicolle les considère tous comme des formes dérivées des bactéries visibles, dont ils représenteraient un stade d'évolution. D'après lui, s'ils étaient des êtres différents des microbes, on aurait découvert des ultravirus saprophytes, d'où ils tireraient leur origine, de même que les bactéries pathogènes dérivent des bactéries inoffensives.

Mais nous ignorons totalement s'il n'existe pas d'ultravirus saprophytes, puisque nous ne connaissons aucune réaction qui les révèle et que nous les identifions par leur pouvoir pathogène.

Hauduroy justement pense qu'il doit y avoir des ultravirus saprophytes dans l'organisme, qui peuvent se réveiller et devenir virulents. Ils sont, en général, assez résistants à la dessiccation et Hauduroy les compare à des graines qui germent en présence d'un milieu favorable.

Cet auteur a émis l'hypothèse qu'il existe peut-être une relation entre certains ultravirus et les microbes de sortie qui

les accompagnent toujours dans certaines affections qu'ils déterminent :

Virus de la maladie du jeune âge du chien et pasteurella ;

Virus de la peste porcine et salmonella.

Depuis plusieurs années, certains considèrent que *streptococcus equi* n'est pas l'agent causal de la gourme du cheval, mais seulement un microbe de sortie. Cette maladie serait due à un virus filtrable.

Ces microbes de sortie ne sont peut-être que l'aboutissant normal de l'évolution de la forme invisible.

D'après Hauduroy les formes filtrantes des bacilles typhique et dysentérique proviennent de la lyse de la bactérie par un bactériophage anti peu actf. Il suppose que le bactériophage pénètre dans la bactérie et la fait éclater. Ce sont les fragments résultant de cette lyse imparfaite qui passent à travers le filtre. Si le bactériophage est très actif, il dissout encore et assimile les petits fragments : la lyse est complète et la forme filtrante détruite.

Cette hypothèse n'est cependant pas valable pour le bacille tuberculeux, dont la lyse n'a jamais été observée.

En résumé, la question est encore très obscure. Si certains ultravirus ont pu être identifiés et rattachés d'une façon certaine à une forme visible, la plupart restent encore totalement inconnus. Ce sont tous les ultravirus vrais.

---



## PREMIÈRE PARTIE



## L'Ultravirus Tuberculeux

---

L'ultravirus tuberculeux est un élément invisible et filtrable, incultivable sur les milieux usuels, agent d'une tuberculose de forme ganglionnaire. Injecté à des animaux sensibles, il produit des lésions d'un type spécial, caractéristiques, dans lesquelles on peut mettre en évidence des bacilles tuberculeux acido résistants typiques.

Ce n'est pas un ultravirus vrai, mais une forme filtrante du bacille tuberculeux. Ce nom n'est qu'une appellation conventionnelle désignant les éléments inconnus contenus dans les cultures de bacilles de Koch et les produits tuberculeux, qui traversent les bougies et dont nous ignorons la forme et les dimensions.

---

## I. — HISTORIQUE

---

La découverte de l'ultravirus tuberculeux est due à Fontès et date de 1910. Il filtra des produits pathologiques d'origine tuberculeuse pour voir si certains corpuscules acido-résistants appelés granulations de Much ne pouvaient pas traverser les bougies de porcelaine et rendre virulents les filtres. Il inocula du filtrat de pus caséux à un cobaye. Ce cobaye ne présenta pas de chancre d'inoculation.

L'animal fut sacrifié ; et à l'autopsie, les ganglions et la rate étaient un peu augmentés de volume et ne renfermaient pas de bacilles. Fontès inocula la rate apparemment saine à un autre cobaye qui, sacrifié au bout de cinq mois, ne présenta pas de tuberculose ganglionnaire, mais de la tuberculose pulmonaire, avec des bacilles dans le poumon.

Cette découverte fut très controversée. Elle sembla si paradoxale que Fontès lui-même, intimidé par ses détracteurs et croyant s'être trompé, abandonna ses recherches.

La question resta dans l'oubli jusqu'en 1923, lorsque Vaudremer confirma les résultats de Fontès : il réalisa la filtration du bacille tuberculeux et parvint même à cultiver le filtrat.

Depuis cette date, de nombreux travaux se sont succé-

dés, tant à l'étranger qu'en France. A l'Institut Pasteur de Paris notamment, le Professeur Calmette et ses collaborateurs en ont fait une étude très approfondie, et toute une pléiade de savants de cette Maison s'y consacrent spécialement : MM. Valtis, Boquet et Nègre surtout.

---

## II. — ESPÈCES AFFECTÉES

---

La tuberculose atypique due à l'ultravirus tuberculeux semble devoir affecter les mêmes espèces que la tuberculose classique.

On a d'abord isolé l'ultravirus tuberculeux des cultures jeunes de bacille tuberculeux, puis des produits tuberculeux humains (liquides d'épanchement d'ascite, de péricardite, de pleurésie — liquide inflammatoire de méningite tuberculeuse — pus et crachats de tuberculeux, — urine de tuberculeux rénaux — sang des sujets atteints de tuberculose caséuse, et sang menstruel des femmes phthisiques — lait de femme tuberculeuse).

En médecine vétérinaire, Lesbouyriès et Verge l'ont recherché au sein des liquides pathologiques (pleurésie — ascite) recueillis aseptiquement par ponction du thorax et de l'abdomen, chez des chiens naturellement infectés. Ils ont contrôlé la tuberculose spontanée de ces animaux par l'autopsie et ont pu mettre en évidence, chaque fois, des lésions spécifiques riches en bacilles de Koch.

Le liquide, dilué dans une certaine quantité de sérum physiologique stérile et additionné de culture en bouillon peptoné de *pasteurella aviaire*, est filtré sur bougie Chamberland

L 3. La filtration se fait sous simple pression du liquide et dure quinze minutes. Le liquide recueilli, inoculé au cobaye, permit d'affirmer la présence du virus tuberculeux filtrable dans la tuberculose canine.

Rossi a recherché l'ultravirus tuberculeux chez les bovins. Il a recueilli du sang d'une vache tuberculinée la veille par voie hypodermique, et présentant encore une hyperthermie notable ( $39^{\circ}5$ ). L'autopsie de la vache, deux mois plus tard, lui a révélé les lésions caséuses étendues dans les deux poumons, et des lésions du type nodulaire avec tubercules caséux dans les ganglions bronchiques et œsophagiens. L'inoculation sous-cutanée du sang de cette vache à six cobayes, lui a permis de conclure que l'ultravirus tuberculeux peut exister dans le sang de bovins réagissant à la tuberculine.

Il recueillit, en outre, du lait d'une vache à tuberculose mammaire et généralisée au foie, à la rate et aux poumons. Il additionna ce lait, riche en bacilles de Koch, d'eau stérile pour stériliser par lyse des leucocytes, le virus qui aurait pu être phagocyté, et décanta trois jours après par centrifugation à petite vitesse pendant une minute. Puis, il filtra sur une bougie Chamberland L 3, par aspiration, sous un vide de 40 centimètres de mercure. L'inoculation de ce filtrat ne présentant aucun élément visible, lui a montré que le lait contenait de l'ultravirus tuberculeux.

De Potter, de son côté, a fait à des poules des inoculations intraveineuses de filtrats de bacille tuberculeux aviaire,

obtenus par filtration de trente minutes au plus avec une dépression de 50 centimètres de mercure sur bougie Chamberland L 2. Il obtint, avec des doses assez fortes, des granulations sur la rate et le mésentère, qui contenaient des bacilles. La culture de ces bacilles avait tous les caractères de celle du bacille tuberculeux aviaire. Donc le bacille tuberculeux aviaire filtre sur bougie Chamberland L 2.

Valtis et Saenz enfin ont retrouvé l'ultravirus tuberculeux chez les ovins.

Toutes les expériences de laboratoire ont été effectuées sur le cobaye, particulièrement sensible. On se sert toujours de cet animal pour affirmer la présence d'ultravirus tuberculeux et actuellement il n'existe pas de meilleur réactif.

---

### III. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

---

Les propriétés physiques de l'ultravirus tuberculeux sont mal connues, car il est invisible et on ne peut guère le caractériser autrement que par ses propriétés pathogènes. Ces deux mots « invisible » et « pathogène » résument à peu près nos connaissances sur les ultravirus.

Il est impossible d'isoler l'ultravirus tuberculeux. L'étude qui en a été faite porte en même temps sur les liquides qui le contiennent et ne donne, par suite, que des résultats imprécis.

L'ultravirus tuberculeux est assez résistant à la chaleur. Le chauffage à 60 degrés pendant une demi heure ne diminue pas sensiblement sa virulence. Au bout d'une heure, on obtient une atténuation appréciable et après 1 heure et demie, les propriétés pathogènes ont complètement disparu.

Il est encore pleinement virulent après un séjour d'une semaine à la glacière. Un séjour de trente jours semble être la limite de la résistance du pouvoir pathogène de l'ultravirus tuberculeux.

En soumettant des filtrats de produits tuberculeux à l'action de courants électriques à haute et basse tension, ou à celle des rayons ultra violets, on atténue leur virulence.

On ne sait rien sur l'action des antiseptiques.

---



#### IV. — PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

---

##### A) CULTURE.

De même que pour la majorité des autres ultravirus, la culture de l'ultravirus tuberculeux n'a jamais pu être réalisée par la plupart des expérimentateurs. Cet ultravirus semble doué d'une virulence si atténuée qu'il ne puisse s'adapter aux milieux usuels.

Durand, cependant, prétend avoir réussi une culture, par ensemencement de filtrat sur milieu Dorset, après vingt-cinq jours.

Mademoiselle Toguonoff en a fait une culture sur bouillon de pomme de terre, qui lui a donné des bacilles de Koch acido-résistants.

D'après Vaudremer, les échecs sont dus à ce que l'on emploie des liquides trop acides. Il réussit toujours les cultures par ensemencement en profondeur dans l'eau de pomme de terre, ou sur de la gélose lactosée tournesolée, coulée dans les boîtes de Pétri. Après vingt-quatre heures, il se produit un léger dépoli très difficile à apprécier. Par des réensemencements en série, il arrive à la bactérie visible.

Vaudremer est le premier et le seul qui ait réalisé in vitro par la culture le cycle :

Bacille de Koch  $\rightsquigarrow$  forme filtrable  $\rightsquigarrow$  bacille de Koch.

Hauduroy et Vaudremer ont vu que le bacille tuberculeux cultivé sur milieu sans glycérine, sur pomme de terre, prend la forme mycélienne. La filtration sur une bougie Chamberland L 3 d'une émulsion de cette culture, laissée passer des granulations qui, réensemencées, donneraient des cultures non acido-résistantes et repiquables en série.

Enfin récemment, Valtis et Saenz ont également réussi une culture de l'ultravirus tuberculeux sur milieu spécial obtenu ainsi :

« Avec des œufs frais et de l'eau distillée neutre, on  
« prépare une certaine quantité de milieu à l'œuf, selon le  
« procédé de Besredka ; on le répartit par doses de 20 centi-  
« mètres cubes dans de larges tubes à essai, et stérilise à  
« 115-120 degrés pendant vingt minutes. Il faut que le pH soit  
« de 7,8 après la stérilisation. On ajoute après, à chaque  
« tube, un centimètre cube de sérum frais de lapin et un cen-  
« timètre cube d'extrait de globules rouges de bœuf, préparé  
« selon la méthode de Legroux et privé de toute trace d'al-  
« bumine. Puis, on ajoute trois gouttes de glycérine neutre.  
« Le pH doit être encore de 7,8. »

Ilsensemencèrent sur ce milieu un filtrat de culture récente de bacille de Koch, versé à la pipette contre les parois du tube pour qu'il n'y ait pas mélange, et, après neuf jours à l'étuve à 38 degrés, ils observèrent un léger trouble à la

partie supérieure, qui se colore en jaune pâle orangé, contenant des granules et des bacilles dépourvus de virulence.

Le repiquage n'a jamais réussi.

La culture de l'ultra virus tuberculeux est donc très délicate et ne réussit que sur des milieux tout à fait spéciaux.

#### B) RÉACTION A LA TUBERCULINE.

Les cobayes inoculés avec de l'ultravirus tuberculeux réagissent d'une façon toute spéciale à la tuberculine diluée, en inoculation intradermique.

Des cobayes, tuberculisés avec des bacilles de Koch virulents, donnent, au bout d'une semaine ou deux, une réaction positive avec une goutte de tuberculine diluée en injection intradermique, réaction locale qui persiste jusqu'à la mort.

Sur des cobayes inoculés avec le filtrat, au contraire, la réaction est irrégulière : un cobaye, sur huit environ, réagit. En outre, cette réaction est plus tardive; elle n'apparaît pas avant le vingt-quatrième jour et elle est toujours fugace, passagère. Ces résultats sont obtenus avec de la tuberculine à 1/100.

La réaction est beaucoup plus nette et dure plus longtemps avec de la tuberculine plus concentrée à 1/50 ou 1/25. La période allergique est alors de quarante-cinq jours.

Avec une tuberculine encore plus concentrée : à 1/10, on

peut obtenir des réactions pendant quinze à vingt jours de plus.

Après cette période allergique, il existe une anergie complète, absolue à la tuberculine, même très concentrée, et qui persiste jusqu'à la mort.

La période allergique à la tuberculine est donc au maximum de soixante jours, d'après la plupart des expérimentateurs.

Cependant, la virulence des filtrats est variable; Arloing et Thévenot ont, avec certains cobayes, obtenu une période anté-allergique de 58 jours, et de 6 mois même dans un cas, en utilisant de la tuberculine diluée à 1/20 sur des cobayes ayant reçu 5 à 10 centimètres cubes de filtrat.

L'exposition des filtrats tuberculeux aux rayons ultraviolets ou à des courants électriques à haute ou basse tension, modifie la réaction à la tuberculine. On obtient :

- 1° Un allongement de la période anté-allergique;
- 2° Une diminution de la période allergique;
- 3° Une diminution de la sensibilité à la tuberculine à 1/50.

### C) RÉACTION AU FILTRAT.

Hababou Sala, puis Mantoux et Paraf, ont montré que les cobayes inoculés avec l'ultravirus tuberculeux réagissent aussi au filtrat chauffé inoculé dans le derme, à partir du onzième jour après l'injection, et d'une manière fugace. Ces réactions

se différencient de celles de la tuberculine par leur intensité, et le moment de leur apparition.

Les cobayes sains ne réagissent pas; les cobayes tuberculeux non plus. D'après ces expérimentateurs, l'intradermo-réaction au filtrat peut permettre de diagnostiquer l'infection par les formes filtrables.

Mais Arloing, Dufourt et Josserand, ont obtenu des réactions positives au filtrat non chauffé chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire. Ils ont observé une relation inverse entre la gravité de l'évolution tuberculeuse et l'intensité de la réaction au filtrat : à un processus bacillaire atténué correspond une cutiréaction forte au filtrat; lorsque l'infection tuberculeuse est grave, la cutiréaction au filtrat est négative.

La cutiréaction au filtrat de produits tuberculeux peut donc donner une indication pour le pronostic de l'infection, en indiquant la gravité de l'évolution. Mais elle n'a aucune valeur diagnostique.

La période d'intradermo réaction positive à ce filtrat correspond peut-être à une phase de multiplication des formes filtrantes dans l'organisme, avant leur transformation en bacilles virulents.

#### D) POUVOIR PATHOGÈNE ET ORIGINE DE L'ULTRAVIRUS TUBERCULEUX

D'après Arloing et Dufourt, l'ultravirus tuberculeux, par inoculation sous-cutanée au cobaye, peut déterminer les trou-

bles suivants, selon vraisemblablement la virulence de ce filtrat :

1° Une infection temporaire, curable spontanément, sans altération viscérale ni présence de bacilles de Koch visibles, ne se traduisant que par un fléchissement temporaire et inconstant du poids, et révélable uniquement par l'intradermo réaction à la tuberculine.

2° Une forme cachectisante (40 % des cas), dans laquelle on constate uniquement, à l'autopsie, une infection ganglionnaire par des bacilles acido-résistants morphologiquement semblables au bacille de Koch, et qui aboutit à la cachexie et à la mort au bout de trois ou quatre mois.

3° Rarement une forme nodulaire (4 % des cas) avec présence de bacilles tuberculeux, dans laquelle la mort se produit également au bout de quelques mois. Cette forme est absolument identique à celle due aux bacilles tuberculeux classiques.

La virulence de l'ultra virus tuberculeux est donc variable ; il est des ultravirus plus ou moins pathogènes. Mais dans la très grande majorité des cas, les caractéristiques de cette tuberculose atypique sont les suivantes :

1° Jamais de chancre d'inoculation ni d'adénite satellite ;

2° Hypertrophie de courte durée des ganglions de la région inoculée, visible surtout du 10<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour.

3° Tuméfaction plus ou moins intense et généralisée des ganglions, principalement des ganglions trachéobronchiques.

Les ganglions trachéobronchiques sont presque toujours les premiers et souvent les seuls ganglions atteints.

4° Présence, dans les lymphatiques surtout, et dans les parenchymes, de bacilles acido-résistants morphologiquement identiques au bacille de Koch, décelables au bout de quatre ou cinq semaines après l'inoculation, et qu'on n'a jamais pu mettre en évidence après le troisième mois.

5° Au bout d'un certain temps, hépatisation pulmonaire.

6° Exceptionnellement, lésions nodulaires très discrètes sur la rate ou le poumon.

Arloing, Faivre et Josserand, ont montré que les ganglions trachéobronchiques de cobayes tuberculisés avec du virus filtrable, présentent à l'examen histologique une hyperplasie lymphoïde et une prolifération des cellules du réticulum, sans aucun foyer de caséification comme on en voit dans la tuberculose classique.

L'infection intrapéritonéale donne des lésions identiques. Cependant, les bacilles acido-résistants sont décelables dès le second ou le troisième jour qui suivent l'injection.

On obtient les mêmes lésions par injection intracardiale.

Il est difficile de contaminer les cobayes par ingestion de filtrats tuberculeux. Mais lorsque l'infection se produit, les lésions sont les mêmes que dans le cas d'injection sous-cutanée, et on retrouve les bacilles d'abord dans les ganglions mésentériques.

Les injections intradermiques ne donnent aucune réaction locale ou une réaction locale faible.

Les bacilles acido-résistants qui apparaissent dans les frottis de ganglions, sont isolés, ou plus souvent groupés en amas, au milieu d'une masse amorphe et colorable en bleu par le bleu de méthylène. Ces bacilles sont, en général, assez peu nombreux. Leur recherche est souvent longue et difficile et exige un examen microscopique qui dure parfois plusieurs heures.

Pour pouvoir les mettre en évidence, on est même souvent obligé d'effectuer plusieurs passages sur le cobaye : ils n'apparaissent quelquefois qu'au bout de deux ou trois passages.

Ninni pense qu'on peut mettre en évidence plus aisément les formes filtrables par inoculation directe dans les ganglions lymphatiques du cobaye, parce que le bacille de Koch se dissémine par la lymphe, et que les bacilles issus de l'ultravirus se retrouvent dans les ganglions principalement. Il a vu des bacilles acido-résistants dans 41 % des cas entre le huitième et le quinzième jour, dans 71 % des cas après un seul passage.

La tuberculose due à l'ultravirus tuberculeux est réinoculable en série ; si on inocule à un cobaye neuf les ganglions ou de la pulpe d'organe d'un premier cobaye inoculé avec l'ultravirus, on reproduit des lésions identiques.

Pétroff attribue toutes ces lésions chez le cobaye à une

tuberculose spontanée. Mais, Saenz et Valtis n'ont jamais pu trouver, dans le système ganglionnaire de plus de 200 cobayes neufs, aucun bacille acido-résistant. Ninni a confirmé ces résultats.

En outre, l'infection par l'ultravirus a été constatée chez l'enfant, les bovins, les ovins, le chien et chez la poule. Il est très probable que le cobaye, qui est l'animal le plus sensible à la tuberculose, soit infecté également par l'ultravirus.

Hababou Sala attribue ces lésions à une toxine. Il prétend avoir obtenu les mêmes résultats avec la tuberculine. Si cela était vrai, la maladie ne serait pas inoculable en série. En outre, Saenz a montré que la tuméfaction ganglionnaire obtenue par Hababou Sala, est due vraisemblablement aux bacilles morts que la tuberculine peut contenir. Seuls les filtrats agissent sur la formule hémoleucocytaire, en déterminant chez le cobaye une légère anémie secondaire avec diminution des leucocytes neutrophiles et éosinophiles et augmentation des lymphocytes. Ni la tuberculine diluée, ni celle centrifugée et décantée ne peuvent produire ces modifications.

Les lésions ne sont pas dues aux quelques éléments qui auraient traversé les filtres. Le cobaye est très sensible à la tuberculose, et l'inoculation à des cobayes neufs de quelques unités bacillaires a toujours donné les lésions classiques de la tuberculose.

D'ailleurs les expériences récentes de Ninni permettent d'écarter définitivement cette idée, puisqu'en inoculant une

dose minime de filtrat tuberculeux dans un ganglion (0 cc. 1), il obtient des résultats plus précoces (bacilles acido-résistants décelés dès le neuvième jour), mais absolument identiques à ceux obtenus par des inoculations de quantités comparative-ment massives de ce même filtrat (10 cc. sous la peau).

En résumé, les lésions constatées sont donc bien dues à l'ultravirus tuberculeux et à lui seul.

Les éléments acido-résistants issus de cet ultravirus ont le même pouvoir pathogène, car inoculés au cobaye, ils déterminent dans son organisme des lésions identiques. Cette virulence atténuée est habituellement stable, mais on peut l'augmenter par passages successifs, et certains expérimentateurs sont parvenus à donner à ces bacilles la virulence des bacilles classiques.

Arloing et Thévenot d'une part, Valtis et Saenz d'autre part, ont montré que de jeunes cobayes tuberculisés, et auxquels on injecte de l'ultravirus quelques jours après, ou plusieurs jours avant la tuberculisation, présentent une certaine survie et moins de granulie à l'autopsie. Mais cet état d'immunité peut être forcé si on augmente la dose de bacilles ; et il n'est pas constant, car tous les filtrats ne sont pas doués du même pouvoir vaccinant. L'ultravirus tuberculeux semble donc, par les lésions atypiques qu'il détermine, combattre dans une certaine mesure l'évolution de la tuberculose. Il confère peut-être une certaine résistance, mais aucune immunité.

De même, l'injection de B. C. G. à des cobayes qui ont reçu de l'ultravirus ne confère aucun pouvoir tuberculeux aux éléments filtrables. Et les caractères du B. C. G. ne sont pas modifiés par inoculation d'ultravirus à des cobayes ayant reçu ce bacille atténué.

Ce fait que l'ultravirus tuberculeux cause parfois une infection du type caséo calcaire présentant une évolution et des caractères anatomo-pathologiques rigoureusement identiques à ce que l'on retrouve dans la tuberculose vraie, prouve déjà que bacille de Koch et ultravirus ne sont pas deux éléments distincts, individualisés, sans aucune relation entre eux. Ou bien ils doivent avoir une origine commune, ou plutôt l'ultravirus ne serait qu'une forme, un stade d'évolution du bacille tuberculeux.

La notion du polymorphisme du bacille de Koch est connue depuis longtemps déjà. On l'a décrit sous les formes suivantes :

1° Forme classique, c'est-à-dire bacille de 2 à 5  $\mu$  sur 0,3 à 0,5  $\mu$ , très court si la culture est jeune, plus allongé si elle est vieille.

2° Forme mycélienne (Bezançon, Philibert et Hauduroy, Arloing et Dufourt). On l'obtient par culture sur milieu sans glycérine de 15° à 18°.

3° Aspect en massue, renflement à une extrémité (Nocard, Roux, Metchnikoff, Arloing).

4° Granules de Much.

Rien ne s'oppose à l'hypothèse d'une forme filtrable, qui est d'ailleurs vérifiée par de nombreux faits.

Vaudremer a pu passer pas les cultures, du bacille de Koch aux formes filtrables et des formes filtrables au bacille de Koch. Le cycle a donc été réalisé in vitro.

Il a été également réalisé in vivo.

Le filtrat donne dans l'organisme des animaux inoculés ou infectés spontanément, des bacilles acido-résistants, colorables par la méthode de Ziehl et morphologiquement identiques au bacille de Koch. Ils ne s'en différencient que par un pouvoir pathogène moindre, qui est identique à celui de l'ultravirus.

Donc, l'ultravirus tuberculeux peut déterminer des lésions analogues à celles du bacille de Koch, et ce bacille peut donner les mêmes que l'ultravirus.

En outre, si on réalise des passages en série par le cobaye, on obtient des hypertrophies ganglionnaires croissantes. On ne met parfois les bacilles en évidence qu'après plusieurs passages. Au bout du troisième passage, Arloing et Dufourt, puis Durand, Benda et Kourilski ont obtenu des lésions casseuses intenses et généralisées. De même Van Deinse, au quatrième passage, a transformé le virus filtrable en élément tuberculeux. Dans certains cas, dès la première inoculation, on obtient la tuberculose du type caséo calcaire. L'intensité

et la gravité des lésions dépendent sans doute de la virulence du filtrat.

Enfin, en pratiquant deux injections sous-cutanées de filtrat, à vingt jours d'intervalle, on obtient le phénomène de Koch comme avec le bacille tuberculeux. Il se produit une réaction cutanée qui se traduit d'abord par un œdème au point d'inoculation, puis par l'apparition d'une coloration rouge violacée d'abord, et noire ensuite. Les jours suivants, la peau se nécrose et il se forme une escarre qui s'élimine, laissant une zone arrondie qui se dessèche rapidement, limitée par un bourrelet arrondi qui disparaît assez vite.

Le passage facile par la culture et par l'expérimentation, du bacille tuberculeux à l'ultravirus, et de l'ultravirus au bacille tuberculeux, de même que l'obtention du phénomène de Koch avec le bacille tuberculeux et avec l'ultravirus, sont de sérieux arguments en faveur de l'identité de ces deux agents. Des expériences de Valtis viennent encore à l'appui de cette hypothèse; après avoir inoculé chez les ovins, par voie veineuse ou sous-cutanée, des filtrats de culture sur milieu Sauton, il décèle chez ces animaux la présence d'anticorps spécifiques par la méthode de déviation du complément avec l'antigène de Boquet et Nègre.

L'ultravirus tuberculeux n'est certainement qu'une forme d'évolution du bacille tuberculeux, une forme de résistance sans doute, dont la virulence est atténuée et est susceptible de se réveiller.

On ne sait pas encore sous quelle forme le bacille tuberculeux traverse les filtres. Ce n'est pas sous la forme de granulations, car elles n'ont jamais été mises en évidence dans le culot de centrifugation du filtrat. Peut-être ces granulations se réduisent-elles en granulations encore plus petites.

La clinique montre également que l'ultravirus tuberculeux n'est qu'une forme du bacille de Koch.

En médecine humaine, le Professeur Sargent a montré qu'au début et à la période ultime de la tuberculose pulmonaire, l'inoculation de crachat à des cobayes a donné les lésions de l'ultravirus. A ces deux périodes de l'évolution de la maladie, il y aurait une phase abacillaire virulente, due au virus filtrable.

Parfois aussi, l'ultravirus tuberculeux semble exister seul, car l'inoculation de produits non filtrés a, dans certains cas, permis d'obtenir une tuberculose qui reste localisée au système lymphatique, et semblable à celle des filtrats.

Il est possible aussi que l'ostéo arthropathie hypertrophiante pneumique du chien soit due à l'ultravirus tuberculeux, car on ne trouve pas de bacille dans les lésions.

La preuve essentielle de la tuberculose a, jusqu'à présent, consisté à mettre en évidence des bacilles acido-résistants, et à provoquer une tuberculose caséuse et transmissible en série en inoculant le produit suspect au cobaye.

Mais maintenant, ces techniques ne permettent plus d'é-

liminer cette maladie si les résultats sont négatifs. Il faut inoculer le cobaye et rechercher les bacilles acido résistants dans des organes apparemment sains, notamment dans les ganglions lymphatiques, et si on ne trouve rien, effectuer des passages en série. Ce n'est qu'après plusieurs passages négatifs que l'on peut éliminer avec certitude la tuberculose. L'établissement d'un diagnostic certain demande donc un temps assez long.

Mais, l'inoculation dans les ganglions, selon la technique de Ninni, permet d'obtenir des résultats dans un plus bref délai, puisque la mise en évidence des bacilles peut se faire dès le neuvième jour (pas avant quatre ou cinq semaines après inoculation sous-cutanée).

La virulence de l'ultravirus tuberculeux est variable et indépendante de celle de la souche qui lui a donné naissance. Des cultures de bacilles atténués peuvent donner un ultravirus actif, et inversement des cultures de bacilles tuberculeux très pathogènes peuvent donner naissance à un ultravirus peu pathogène. Arloing et Thévenot, partant d'un bacille de Koch très virulent ont fait douze générations successives, et en deux ans ils ont inoculé 250 cobayes sous la peau et dans le péritoine. Ils n'ont jamais pu déceler d'une façon absolue la présence d'éléments filtrables, même après un passage. Donc, des bacilles très virulents peuvent très bien ne pas donner d'éléments filtrables. Certaines conditions, non définies, doivent être réalisées pour que le bacille se transforme en ultravirus.

## V. — L'ULTRAVIRUS TUBERCULEUX ET L'HÉRÉDITÉ TUBERCULEUSE

---

Le problème de l'hérédité tuberculeuse a été posé pour la première fois il y a très longtemps. De nombreuses discussions se sont élevées à propos de cette question, qui reste encore malgré tout aussi obscure, aussi confuse.

Ce problème s'est présenté sous des aspects différents au cours des étapes parcourues dans l'étude de la tuberculose ; et actuellement, il se pose de nouveau, plus angoissant que jamais.

Hippocrate déjà disait : « Le phtisique descend du phtisique ». Etant donné la fréquence avec laquelle la tuberculose frappait les membres d'une même famille, on l'a considérée longtemps comme une maladie héréditaire.

Mais, à la suite de la découverte du bacille tuberculeux par Robert Koch, en 1882, le problème se posa d'une façon différente et il fallut distinguer :

1° L'hérédité de terrain ;

2° L'hérédité de graine.

L'hérédité de terrain, c'est la transmission d'une réceptivité spéciale, d'une aptitude particulière à contracter la maladie, de tares organiques qui forment un terrain favorable au développement du microbe. Cette théorie semble peu vrai-

semblable, car si elle était exacte, l'isolement dès leur naissance des enfants issus de parents tuberculeux n'aurait pas produit les heureux résultats qui ont été constatés. En outre, l'expérience ne la justifie pas : la dose de tuberculine capable de tuer des jeunes animaux est identique, que ceux-ci soient nés de mères saines ou de mères tuberculeuses.

L'hérédité de graine, c'est la transmission du bacille lui-même, par les cellules sexuelles ou à travers le placenta. Elle n'est certainement pas cellulaire, car on n'a jamais pu mettre le bacille tuberculeux en évidence, ni dans l'ovule ni dans le spermatozoïde.

Cette hérédité de graine, si elle existe ne peut donc être que transplacentaire. Or, les nombreuses expériences qui ont été effectuées ont montré que le bacille de Koch ne passe qu'exceptionnellement à travers le placenta sain.

Ce passage est facilité chez les femelles intoxiquées par la tuberculine. Il est probable qu'une action déprimante est alors exercée sur les cellules organiques, ce qui diminue leur résistance à l'égard du bacille.

Le passage du bacille de la mère au fœtus a cependant été observé. Bang a signalé 31 cas de tuberculose du veau et Klepp en a trouvé 26 à l'abattoir de Kiel. Mais Bang et Nocard ont montré que les veaux nés de mères tuberculeuses et éprouvés par la tuberculine sont trouvés sains presque toujours. Cependant, le veau est gravement exposé à la contagion pendant les deux ou trois mois de sa vie économique,

et dans presque tous les cas la répartition des lésions indique leur origine alimentaire.

En outre, les vingt-six observations de Klepp ont été relevées sur un total de 4.068 sujets (0,64 %) dans un abattoir où plus de la moitié des vaches étaient trouvées tuberculeuses. Les statistiques recueillies dans les abattoirs, portant sur des centaines de milliers d'animaux, montrent que la tuberculose du veau est toute exceptionnelle et ne dépasse guère le taux de : 1 pour 5.000.

En définitive, le passage du bacille ne s'opère que dans les cas tout à fait exceptionnels d'une tuberculisation placentaire ou d'altérations mécaniques locales, telles que la déchirure des villosités du chorion ou les ruptures vasculaires du placenta maternel. Chez les ruminants, le placenta fœtal et le placenta maternel sont unis par un tissu lâche, peu perméable, et la tuberculose est rendue difficile. Aussi la tuberculose placentaire n'implique nullement l'infection du fœtus; et la tuberculose fœtale n'est possible que sous un ensemble de conditions difficilement réalisables, car le fœtus est très bien protégé.

Jusqu'à Fontès, on admettait donc unanimement la non hérédité de la tuberculose.

La découverte de l'ultravirus tuberculeux a ramené le problème à l'ordre du jour; et, depuis 1925, de nombreuses expériences ont été entreprises, qui ont montré le passage

fréquent de l'ultravirus tuberculeux à travers le placenta sain.

Calmette et Valtis injectèrent sous la peau, avant et pendant la gestation, à des cobayes femelles, du filtrat d'exsudats expérimentaux donnés par l'inoculation de culture d'une souche de bacille tuberculeux bovin dans le péritoine de cobayes. Ils montrèrent ainsi que le filtrat passe expérimentalement à travers le placenta sain.

Arloing et Dufourt ont obtenu des résultats identiques par inoculation du filtrat de ganglions lombaires de fœtus.

De la même façon, Valtis et Saenz ont réalisé le passage transplacentaire chez la brebis.

En outre, le passage de l'ultravirus dans les conditions naturelles de la maladie a été constaté par le Professeur Calmette chez l'homme. Il réalisa ses expériences sur vingt-six enfants et fœtus de femmes tuberculeuses hospitalisées à la clinique Baudeloque, dans le service du Professeur Couvelaire.

Il trouva vingt fœtus tuberculeux dont les organes filtrés et inoculés au cobaye, donnèrent les lésions spécifiques de l'ultravirus. Et pour 11 d'entre eux, la mort paraît due à l'ultravirus seul, car l'inoculation d'une émulsion non filtrée ou filtrée, a donné au cobaye des lésions analogues à celles de l'ultravirus.

De ses expériences, le Professeur Calmette conclut que

80 % des enfants issus de mères tuberculeuses naissent tuberculeux, mais 20 % seulement meurent.

Veber et Ionesco, de leur côté, ont montré qu'un enfant né au septième mois d'une femme enceinte atteinte de méningite tuberculeuse avec bacillémie, contenait de l'ultravirus dans son foie et sa rate. Cet enfant, élevé en couveuse, s'amaigrit et mourut vers le 18<sup>e</sup> jour.

L'infection transplacentaire chez la femme doit se faire du troisième au cinquième mois de la gestation.

L'ultravirus peut produire la mort du fœtus et de l'enfant dans les premières semaines après la naissance. Les enfants nés de mères tuberculeuses, qui dépassent l'âge de quelques semaines, ne semblent pas souffrir de cet ultravirus.

Chez le cobaye, Arloing et Dufourt ont montré que l'ultravirus tuberculeux ne produit parfois qu'une infection temporaire, décelable seulement par la tuberculine, et curable spontanément.

L'infection transplacentaire pourrait expliquer ce fait que souvent, dans une famille, des parents tuberculeux donnent naissance à des enfants qui paraissent sains et ne font aucune forme de tuberculose décelable cliniquement pendant toute leur existence, et que les descendants de ces derniers, sont tuberculeux. L'ultravirus n'est peut-être qu'une forme atténuée, une forme de résistance du bacille de Koch. Elle

recupérerait sa virulence au moyen de passages par la succession des générations.

Cet ultravirus, lorsqu'il ne détermine pas la mort du fœtus ou de l'enfant dans les premières semaines qui suivent sa naissance, est-il capable de sommeiller, de vivre à l'état latent, en saprophyte dans l'organisme et est-il la cause de ces tuberculoses classiques qui se déclarent chez les adolescents seulement ?

Immunise-t-il au contraire contre la tuberculose classique ? Ceci ne semble nullement certain. Valtis et Saenz ont montré qu'il peut conférer aux jeunes cobayes une faible résistance, mais aucune immunité vis-à-vis de l'infection virulente. Mais le cobaye est plus sensible que l'homme à la tuberculose !

Ces constatations troublantes ne doivent pas alarmer, et, si on considère les résultats heureux que, jusqu'à ce jour, l'isolement dès leur naissance des nouveau-nés issus de parents tuberculeux a toujours donné, on est en droit d'admettre que la tuberculose n'est pas héréditaire. Il faut, en l'état actuel de nos connaissances, considérer cette non hérédité de la tuberculose comme un dogme absolu, sinon toutes les mesures prophylactiques que nous prenons contre cette maladie sont inutiles, puisqu'alors tout enfant issu de tuberculeux le deviendra à son tour fatalement. Le nouveau-

né est un organisme neuf, et la contagion doit être post-natale, d'origine familiale.

Dans les conditions de la vie actuelle, tous les organismes adultes hébergent des bacilles tuberculeux, tous ont été, à un moment quelconque de leur existence, contaminés, et, s'ils font à une certaine période de leur existence une forme de tuberculose classique, ce n'est pas l'hérédité qu'il faut incriminer, mais le nombre et la virulence des bacilles qu'ils hébergent, et surtout une défaillance dans la résistance de leur organisme, due à une cause fortuite (refroidissement, surmenage, alimentation défectueuse ou habitation insalubre, par exemple) et qui a fait de cet organisme un terrain favorable au développement du germe et à l'exaltation de sa virulence.

---

## DEUXIÈME PARTIE



## Expériences personnelles

---

Nous avons essayé de réaliser quelques expériences, en vue de mettre en évidence l'ultravirus tuberculeux chez le bœuf et chez le chien. Pour cela, il faut inoculer des cobayes avec le produit suspect, filtré au préalable, retrouver à l'autopsie les lésions de la tuberculose ganglionnaire atypique dues à l'ultravirus, et en outre mettre en évidence des bacilles acidorésistants dans leur organisme.

Nous avons insisté, au début de cette étude, sur les difficultés de la filtration, nous reviendrons plus loin sur celles qui s'opposent à la mise en évidence des bacilles.

Nous tenons ici à témoigner notre respectueuse reconnaissance à M. le Professeur Verge, qui a toujours mis avec une extrême obligeance son grand savoir à notre disposition et nous a puissamment aidé, notamment pour l'obtention de l'ultravirus tuberculeux. Toutes nos expériences ont été effectuées sous son contrôle, et, si elles ont quelque valeur, c'est à lui qu'en revient le principal mérite.

Nous remercions également vivement M. le Professeur Panisset, qui ne cessa de nous prodiguer ses conseils, et M. Valtis, qui nous accueillit avec bienveillance dans son service

de l'Institut Pasteur et nous initia à la si délicate recherche des bacilles dans les ganglions du cobaye.

Voici l'exposé de la technique employée :

Le produit tuberculeux, prélevé d'une manière aseptique, est broyé dans un mortier stérile avec du sable stérile, puis additionné de sérum physiologique, et filtré sur une tarlatane stérile. Il s'écoule un liquide épais, louche, jaune sale ou sanguinolent suivant l'origine.

On ajoute alors à ce liquide, pour servir de test, une culture âgée de vingt-quatre heures, de *pasteurella aviaire* en bouillon Martin, dont le pH est de 7,4. Le mélange est filtré sur bougie Chamberland L<sub>3</sub>. L'opération, qui ne doit pas durer plus de dix à quinze minutes à cause du colmatage rapide de la bougie par le liquide albumineux, est conduite sous une dépression de dix à quinze centimètres de mercure.

On recueille un filtrat limpide, absolument incolore, dont on éprouve la stérilité en le laissant séjourner pendant cinq jours à l'étuve à 37°. Son aspect ne doit pas changer ; il ne doit se produire aucun trouble.

Lorsque la stérilité du filtrat a été reconnue, on l'inocule alors à des cobayes, sous la peau de la cuisse, à raison de cinq à quinze centimètres cubes, suivant les cas.

Les cobayes sont ensuite conservés dans des niches soigneusement désinfectées au préalable, et maintenus éloignés de tout contact infectant.

Ils sont l'objet d'une observation attentive, tuberculinés

vers le trentième jour avec  $1/10^{\circ}$  de centimètre cube de tuberculine diluée au  $1/100^{\circ}$ . Ceux qui ne meurent pas sont sacrifiés et autopsiés au bout de deux mois. On recherche systématiquement des bacilles acido-résistants dans tous les ganglions lymphatiques par la méthode de Ziehl.

---



## Observations

---

### OBSERVATION I

Le filtrat provient du second ganglion sus-sternal d'une vache à tuberculose caséo-calcaire et hypertrophiante. Tous les ganglions sont pris et l'apophyse épineuse de la seconde vertèbre cervicale est atteinte de tuberculose osseuse. Il y a également des lésions de tuberculose pleurale.

Un frottis du ganglion sus-sternal montre des bacilles de Koch.

On inocule deux cobayes avec quatre centimètres cubes de filtrat.

Le premier A, pesait 720 grammes. Voici le relevé de son poids chaque semaine :

720 grammes

755 —

730 —

680 —

565 —

Il est sacrifié au bout de 28 jours.

A l'autopsie, on constate une hypertrophie très nette des

ganglions sous-lombaires, précruraux, inguinaux, trachéo-bronchiques et intestinaux.

La recherche des bacilles dans tous ces ganglions a été négative.

Le second cobaye B<sub>1</sub> pesait 810 grammes. Il a augmenté régulièrement de poids jusqu'au 72<sup>e</sup> jour après l'injection, où il fut sacrifié. Il pesait alors 1.050 grammes.

Une première tuberculation le 56<sup>e</sup> jour a été négative.

Une seconde tuberculation a donné un léger œdème le 70<sup>e</sup> jour.

A l'autopsie, seuls les ganglions trachéo-bronchiques et mésentériques étaient hypertrophiés.

L'examen prolongé de frottis de tous les ganglions a permis de découvrir des bacilles dans le ganglion brachial, en très petit nombre.

Les ganglions de ce second cobaye B<sub>1</sub>, après broyage, ont été additionnés d'eau physiologique stérile et inoculés à deux autres cobayes C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>.

Le cobaye C<sub>3</sub> est mort au bout de vingt-neuf jours dans un état de cachexie extrême. Il avait perdu 110 grammes.

L'autopsie a révélé une hypertrophie ganglionnaire, surtout accusée au niveau des ganglions mésentériques.

La mise en évidence de bacilles a été impossible.

Le second cobaye C<sub>4</sub> a vécu 64 jours. Son poids a présenté des variations absolument anarchiques. En voici le relevé hebdomadaire :

770 grammes

780 —

760 —

690 —

750 —

795 —

705 —

705 —

625 —

A l'autopsie, tous les ganglions étaient normaux et la recherche de bacilles a été également négative.

## OBSERVATION 2

Deux cobayes  $A_2$  et  $B_2$  sont inoculés avec trois centimètres cubes de filtrat d'un fragment de poumon de chien mort à la clinique de M. le Professeur Robin d'une pneumonie tuberculeuse. Le poumon contenait de très nombreux bacilles.

Le cobaye  $A_2$  est mort au bout de trente-trois jours.

Son poids a varié dans les limites suivantes :

580 grammes

640 —

660 —

620 —

500 —

Au bout de vingt-quatre jours, il a été tuberculiné ; la réaction fut négative.

A l'autopsie, les ganglions brachiaux et inguinaux sont normaux. Les ganglions trachéo-bronchiques sont hypertrophiés; les ganglions mésentériques semblent volumineux.

La recherche des bacilles a été négative.

Le second cobaye B<sub>2</sub> a vécu trente jours.

Une tuberculation, faite le 24<sup>e</sup> jour a été également négative.

Voici le relevé hebdomadaire de son poids :

|             |   |
|-------------|---|
| 460 grammes |   |
| 520         | — |
| 505         | — |
| 455         | — |
| 335         | — |

A l'autopsie, seuls les ganglions trachéo-bronchiques sont hypertrophiés. Il nous a été encore impossible de trouver des bacilles dans aucune ganglion lymphatique.

### OBSERVATION 3

Le filtrat provient du ganglion bronchique gauche d'une génisse entrée dans le service de M. le Professeur Lesbouyriès, et sacrifiée pour méningite tuberculeuse. A l'autopsie, elle présentait également une hypertrophie et une dégénérescence caséo-calcaire des ganglions mésentériques et bronchiques.

Le ganglion bronchique ne contenait pas de bacille.

Cinq centimètres cubes de filtrat sont inoculés sous la cuisse d'un cobaye. Il mourut au bout de trente-quatre jours, sans perte de poids appréciable.

A l'autopsie, les ganglions trachéo-bronchiques sont normaux. Mais le ganglion inguinal du côté de l'injection et le groupe des ganglions mésentériques surtout sont très hypertrophiés.

Après de longues recherches, nous sommes arrivés à mettre en évidence quelques bacilles dans les ganglions mésentériques.

L'examen de frottis des autres ganglions est resté négatif.

#### OBSERVATION 4

Le filtrat provient du ganglion sus-sternal d'un bœuf saisi aux abattoirs de la Villette pour tuberculose caséo-calcaire et hypertrophiante. Le quartier qui nous fut présenté était rempli de tubercules sur la plèvre et sur le diaphragme.

On l'inocule à la dose de 6 centimètres cubes sous la peau de la cuisse.

Le cobaye a survécu cinquante jours. La mort ne semble pas due à l'ultravirus tuberculeux, car il a accusé en quelques jours une chute de poids énorme avec asthénie complète et dyspnée très accusée. La plupart des autres cobayes du laboratoire ont succombé à la même époque avec des symp-

tômes identiques. Il s'agit vraisemblablement ici d'une maladie épidémique.

L'autopsie nous révèle des lésions peu nettes. Nous remarquons uniquement un peu d'hypertrophie des ganglions mésentériques.

La recherche de bacilles dans tous les ganglions a été négative.

### OBSERVATION 5

Le filtrat provient du ganglion bronchique droit d'un bœuf. Le poumon seul avait été saisi aux abattoirs. Le ganglion était hypertrophié avec des points de caséification. Nous ne voyons pas de bacille.

Nous inoculons dix centimètres cubes de ce filtrat sous la peau de la cuisse de deux cobayes.

L'un d'eux est mort subitement au bout de vingt-quatre jours, dans des conditions identiques à celles qui ont été signalées dans l'observation précédente, et nous n'avons pas pu faire l'autopsie.

L'autre a vécu vingt-neuf jours.

Le relevé de son poids chaque semaine nous donne :

690 grammes

620 —

615 —

520 —

A l'autopsie, les ganglions trachéo-bronchiques sont hypertrophiés. Tous les autres ganglions sont normaux.

Ici encore, il nous a été impossible de mettre en évidence des bacilles.

Ainsi, au cours de ces expériences, nous n'avons réussi à mettre en évidence des bacilles acido-résistants que deux fois seulement.

Ces maigres résultats s'expliquent par les faits suivants :

En premier lieu, les bacilles issus de l'ultravirus tuberculeux ne se trouvent qu'en très petit nombre dans les ganglions lymphatiques. Leur mise en évidence exige de très longues et patientes recherches. Les bactériologistes les plus avertis ont mis parfois plusieurs heures à les découvrir. Il est donc fort possible et même probable qu'au cours de nos recherches quelques bacilles nous aient échappé. Peut-être nos résultats auraient-ils été plus fructueux si nous avions eu le temps d'effectuer plusieurs passages ou si nous avions effectué nos expériences suivant la méthode de Ninni.

En outre, l'ultravirus tuberculeux ne filtre peut-être pas toujours dans les mêmes conditions. La filtration est une méthode bactériologique très complexe dont nous connaissons mal les règles. Celles que nous avons effectuées n'ont peut-être pas été faites sous un vide et dans un laps de temps satisfaisants. Les produits à filtrer étaient tous albumineux,

et la filtration des liquides albumineux est particulièrement difficile, à cause du colmatage rapide de la bougie.

Enfin, il faut tenir compte de ce fait que les bacilles tuberculeux ne donnent pas toujours naissance à un ultravirus pathogène. Il existe une gamme dans la virulence des ultravirus qui, à elle seule, suffit à expliquer la diversité de nos résultats.

Peut-être aussi certains cobayes se sont-ils trouvés, pour des raisons inconnues, dans un état de résistance particulière vis-à-vis de l'ultravirus tuberculeux.

Dans la majorité des cas, cependant nous avons pu constater un amaigrissement progressif et, à l'autopsie, une hypertrophie ganglionnaire très sensible.

---

## Conclusions

---

1° L'ultravirus tuberculeux est une forme filtrante du bacille tuberculeux.

2° Sa culture n'est possible que sur des milieux spéciaux.

3° L'ultravirus tuberculeux provoque ordinairement une tuberculose atypique, caractérisée par l'absence de chancre d'inoculation, une tuméfaction passagère au point inoculé et une hypertrophie des ganglions inguinaux, trachéo-bronchiques et mésentériques surtout, avec présence de bacilles acido-résistants dans ces ganglions.

4° Mais sa virulence est variable ; il peut, outre la tuberculose ganglionnaire, provoquer chez le cobaye :

- a) Exceptionnellement, l'infection nodulaire ;
- b) Une hypertrophie mortelle ;
- c) Une infection bénigne, curable spontanément ;
- d) Une résistance aux effets d'un bacille virulent (effet vaccinant).

Le virus tuberculeux peut donc être visible ou invisible,

et capable, tantôt de tuer les animaux en quelques semaines, tantôt de déterminer des lésions passagères bénignes et curables spontanément.

5° Les bacilles acido-résistants issus de l'ultravirus tuberculeux ont une virulence atténuée et provoquent une tuberculose du type ganglionnaire identique à celle due au filtrat. Par passages successifs sur le cobaye, ces bacilles peuvent récupérer leur virulence primitive.

6° Les cobayes inoculés avec l'ultravirus tuberculeux, ne réagissent que d'une façon incomplète et passagère à la tuberculine, même concentrée. La réaction, lorsqu'elle est positive, ne se produit qu'à partir du 24<sup>e</sup> jour après l'injection et la période allergique à la tuberculine est au maximum de soixante jours.

7° L'ultravirus tuberculeux peut exister seul ou accompagner le bacille dans les lésions et les produits tuberculeux.

8° Il traverse le placenta sain.

9° L'ultravirus tuberculeux a été retrouvé chez l'homme, le bœuf, le mouton et la chèvre, le chien et la poule, le cobaye.

Nous avons effectué cinq expériences pour le mettre en évidence chez le bœuf et le chien. Deux seulement ont été positives et nous ont permis de confirmer son existence chez le bœuf. Mais les autres expériences constituent néanmoins

un argument sérieux en sa faveur, car si nous n'avons pas toujours réussi à mettre de bacilles en évidence, dans la plupart des cas les cobayes inoculés ont présenté une hypertrophie notable des ganglions lymphatiques, analogue à celle que provoque habituellement l'ultravirus tuberculeux.

*Vu, le Doyen :*

*Vu, le Président :*

*Le Professeur délégué,*

BRUMPT.

A. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

S. CHARLÉTY.

---



## Bibliographie

---

ARLOING. — Le virus tuberculeux filtrant et la question de l'hérédité tuberculeuse. *Annales de Médecine Vétérinaire*, mars 1928, n° 3, p. 97.

ARLOING et DUFOURT. — Transmission du virus tuberculeux par voie transplacentaire, chez la femelle du cobaye tuberculisé avec un filtrat de produits tuberculeux humains. — *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1925, t. CLXXXI, p. 826.

ARLOING et DUFOURT. — Résultats obtenus par l'inoculation de virus tuberculeux filtrant aux cobayes nouveau-nés. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCV, p. 1.414.

ARLOING et DUFOURT. — Intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye infecté avec le virus tuberculeux filtrant. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCV, p. 1.363.

ARLOING et DUFOURT. — Atténuation du virus filtrant tuberculeux labile par les courants électriques et les rayons ultra-violet. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVI, page 41.

- ARLOING et DUFOURT. — Temps de conservation du virus filtrant tuberculeux dans les produits pathologiques. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVI, p. 453.
- ARLOING et DUFOURT. — Sur la durée de la période anté-allergique à la tuberculine chez les cobayes injectés de filtrats tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVII, page 685.
- ARLOING et DUFOURT. — Sur la virulence des bacilles acidorésistants issus des filtrats de culture ou de produits tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVII, p. 969.
- ARLOING et DUFOURT. — Relation de virulence entre les virus tuberculeux filtrables et les souches bacillaires dont ils sont issus. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVIII, page 1.736.
- ARLOING et DUFOURT. — Infection expérimentale du cobaye nouveau-né par les ingestions de filtrats de culture de bacilles tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. C, page 1.031.
- ARLOING et THEVENOT. — Contribution à l'étude de l'action du virus tuberculeux filtrable sur la marche de la tuberculose expérimentale du cobaye. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. C, p. 1.203.
- ARLOING, DUFOURT et DECHAUME. — Influence sclérosante des infections prémonitoires de filtrat tuberculeux

sur la tuberculose du cobaye. *Revue de la tuberculose*, janvier 1930, t. XI, p. 33.

ARLOING, DUFOUT et MALARTRE. — Caractères anatomiques et cliniques de la tuberculose expérimentale du cobaye provoquée par l'inoculation de formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 46.

ARLOING, FAIVRE, JOSSEMAND et CHARACHON. — Modifications histologiques des ganglions lymphatiques du cobaye inoculé avec les éléments tuberculeux filtrables. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. C, p. 1033.

ARLOING et THEVENOT. — Etude de la résistance à l'égard de l'infection tuberculeuse expérimentale conférée au cobaye par le virus filtrant tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVIII, p. 136.

ARLOING et THEVENOT. — Présence de l'ultravirus tuberculeux dans la culture d'un bacille humain virulent. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CII, p. 769.

ALEJANDRO et RAIMONETI. — Conceptions actuelles sur la pathogénie et l'évolution de la tuberculose pulmonaire (Hérédité. Terrain. Contagion). *Revue de Médecine*, 1929, n° 9, p. 653.

- BEZANÇON et HAUDUROY. — Filtration du bacille de Koch par la méthode de Vaudremer. *Revue de la tuberculose*, 1924, t. V, p. 215.
- BOQUET, NÈGRE et VALTIS. — Sur l'action sensibilisante et immunisante des filtrats d'exsudats tuberculeux bacillifères. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 235.
- BONCUI et IONESCO. — Présence des formes filtrantes dans le sang des tuberculeux et dans les épanchements de pleurésie séro-fibrineuse. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVII, page 464.
- CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux (Masson, 1928).
- CALMETTE. — Les éléments filtrables du bacille tuberculeux. *Bulletin Institut Pasteur*, octobre 1928, t. XXVI, p. 889.
- CALMETTE, VALTIS, LACOMME. — Sur la transmission intra-utérine du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1926, t. CLXXXIII, p. 835.
- CALMETTE, VALTIS, LACOMME. — Infection transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux et hérédité tuberculeuse. *Annales Institut Pasteur*, 1928, t. XLII, p. 1149.
- CALMETTE, NÈGRE, VALTIS, BOQUET. — Infection expérimentale transplacentaire par les éléments filtra-

bles du virus tuberculeux. *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1925, t. CLXXI, p. 491.

DEBRÉ, LELONG et BONNET. — Phénomène cutané allergique du type nécrotique obtenu chez le cobaye par inoculation de filtrats de cultures de bacilles tuberculeux humains. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCV, p. 1.425.

DURAND, OURY, BENDA. — Forme éphémère et curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation de virus filtrant. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCV, p. 1.545.

DURAND, BENDA, KOURILSKI. — Inoculation de produits humains contenant le virus tuberculeux invisible. Retour à la forme bacillaire acido-résistante après trois passages successifs. *Comptes rendus Société Biologie*, 1928, t. XCVIII, p. 154.

DURAND, BENDA, KOURILSKI. — Possibilité d'une étape bacillaire, mais virulente en période latente de tuberculose. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928 t. XCVIII, p. 30.

DURAND, BENDA et KOURILSKI. — Activité des bacilles issus du virus filtrant tuberculeux. Récupération de la virulence et des propriétés caséogènes. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVIII, p. 151.

DURAND et VAUDREMER. — Retour au type classique du bacille tuberculeux filtré, après passages successifs sur cobaye. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1924, t. XC, p. 916.

DE POTTER. — Filtrabilité du bacille tuberculeux aviaire. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVI, p. 138.

DE SANCTIS MONALDI. — Forme hémoleucocytaire du cobaye. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVII, p. 1942.

HABABOU SALA. — Filtrabilité du bacille et affinité de la tuberculine pour le tissu ganglionnaire. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVIII; page 1215.

HABABOU SALA. — A propos de la filtrabilité du bacille tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVIII, p. 1217.

HAUDUROY. — Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes (Masson, 1929).

HAUDUROY. — Technique de culture des formes filtrantes invisibles des microbes visibles. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, p. 1392.

HAUDUROY et VAUDREMER. — Recherches sur les formes filtrables du bacille tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1923, t. LXXXIX, p. 1276.

KOSSOVITCH. — A propos de la morphologie du bacille tu-

berculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCV, p. 1.487.

LESBOUYRIES et VERGE. — Les formes filtrantes du bacille de Koch dans la tuberculose canine. *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1927, t. CLXXXV, p. 729.

NASTA. — Présence des formes filtrables du bacille tuberculeux dans les épanchements de pleurésie séro-fibrineuse. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVI, p. 591.

NASTA, JOVIN et BLECHMANN. — Sur la résistance du virus tuberculeux filtrable à l'action de différents facteurs *in vivo* et *in vitro*. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1930, t. CIII, page 723.

NELIS. — Éléments filtrables dans les urines. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVI, p. 21.

NICOLLE. — Sur la nature des virus invisibles. Origine microbienne des inframicrobes. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1925, t. XIV, p. 105.

NINNI. — Démonstration de l'existence de l'ultravirus tuberculeux par inoculation directe dans les ganglions lymphatiques. *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1930, t. CLXXXX, p. 597.

NINNI. — Influence de l'âge des cultures pour la mise en évidence de l'ultravirus tuberculeux par inoculation directe dans les ganglions lymphatiques.

*Comptes rendus Société de Biologie*, 1930, t. CIII, p. 891.

NINNI. — Démonstration de l'existence de l'ultravirus tuberculeux par inoculation directe dans les ganglions lymphatiques. *Revue de la tuberculose*, 1930, t. XI, p. 558.

NOCARD et LECLAINCHE. — Les maladies microbiennes des animaux (Masson, 1898).

PAISSEAU et OUMANSKI. — Tuberculose atypique du cobaye avec tumeur et suppuration ganglionnaire. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CII, p. 841.

PANISSET et COURMONT. — Précis de microbiologie des maladies infectieuses des animaux (Doin, éditeur, Paris, 1914).

PANISSET et VERGE. — De la filtrabilité du bacille tuberculeux. *Revue générale de médecine vétérinaire*, janvier 1925.

POLICARD et DUFOURT. — Action du virus filtrant tuberculeux sur les cultures de tissus. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CII, p. 445.

POPPER et RAILEANU. — L'intradermo réaction avec un filtrat tuberculeux chauffé chez les enfants nouveau-nés. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVI, p. 1.237.

- POPPER, SLABOSIANO et RAILEANU. — Intradermo-réaction avec un filtrat tuberculeux chauffé chez les enfants nouveau-nés. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCVI, p. 1.235.
- POPPER et RAILEANU. — La réinfection tuberculeuse chez les cobayes infectés auparavant avec le virus filtrant tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, p. 986.
- POPPER et RAILEANU. — Infection par voie digestive et intracardiaque des cobayes par le filtrat tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVIII, p. 1.080.
- PRIBOIANO et LACOMME. — Sur la présence d'ultravirus tuberculeux dans le lait de femme tuberculeuse. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. C, p. 402.
- REMLINGER. — Peut-il exister une période bacillaire virulente à la période ultime de la tuberculose pulmonaire. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCIX, p. 278.
- ROSSI. — L'ultravirus tuberculeux peut exister dans le lait provenant d'une mamelle tuberculeuse. *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1928, t. CLXXXVI, p. 1.867.
- ROSSI. — Influence de la tuberculine et de l'accouchement

- sur la présence du bacille de Koch et de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des bovins. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CI, p. 733.
- ROSSI. — Présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des bovins réagissant à la tuberculine. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CI, p. 638.
- SAENZ. — Sur l'importance de la forme clinique atypique de la tuberculose chez le cobaye pour le diagnostic de la tuberculose humaine. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCIX, page 556.
- SANCTIS MONALDI. — Tuberculose atypique des cobayes par les bacilles acido-résistants issus des éléments filtrables des crachats. *Revue de la tuberculose*, t. XI, 1930, page 573.
- SANCTIS MONALDI. — Formule hémoleucocytaire du cobaye. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCVII, p. 1.942.
- TOGUONOFF. — Sur les éléments filtrables du virus tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, p. 349.
- TOGUONOFF. — Recherche des éléments filtrables du virus tuberculeux dans les crachats. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, p. 547.

- TOGUONOFF. — Les éléments tuberculeux filtrables dans les organes tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, page 625.
- VALTIS. — Formes filtrables dans les cultures de bacilles tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1924, t. XC, p. 1, 130.
- VALTIS. — Sur la filtration du bacille tuberculeux à travers la bougie Chamberland L<sub>2</sub>. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1924, t. XC, p. 19.
- VALTIS. — Filtrabilité du bacille tuberculeux. *Annales Institut Pasteur*, 1924, t. XXXVIII, p. 459.
- VALTIS. — Rapidité de l'infection tuberculeuse chez le cobaye par inoculation intrapéritonéale de produits tuberculeux filtrés sur bougie Chamberland L<sub>2</sub>. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 237.
- VALTIS. — Sur l'apparition rapide d'éléments virulents filtrables dans les organes des animaux expérimentalement infectés par le bacille tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 376.
- VALTIS. — Sur les propriétés pathogènes des bacilles acidorésistants issus de l'ultravirus tuberculeux. — *Comptes rendus Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, p. 477.

VALTIS, BOQUET, NÈGRE, CERTONCINY. — Virulence des bacilles de Koch issus de l'ultravirus tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, t. XCVII, p. 1.667.

VALTIS. — Les éléments filtrables du bacille tuberculeux et leur rôle dans l'hérédité et dans l'infection bacillaire. *Paris Médical*, 12 janvier 1929, p. 37.

VALTIS et LACOMME. — Sur la présence des anticorps tuberculeux dans les filtrats des nouveau-nés issus de mères tuberculeuses. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCIX, p. 447.

VALTIS et MISIEWICZ. — Sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des femmes tuberculeuses pendant la période de menstruation. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, tome XCIX, p. 7.

VALTIS, SAENZ et SANCTIS MONALDI. — Sur la production du phénomène de Koch par inoculation, chez les cobayes tuberculeux, de filtrats tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCIX, p. 1.558.

VALTIS et SAENZ. — Infection fœtale transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux chez la brebis. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CII, p. 386.

VALTIS et SAENZ. — Sur la culture de l'ultravirus tubercu-

- leux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1930, t. CIII, p. 134.
- VALTIS et SAENZ. — Effets conjugués de l'ultravirus tuberculeux et de l'inoculation de bacille bilié de Calmette et Guérin. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CI, p. 351.
- VALTIS et SAENZ. — Les filtrats de voiles jeunes de cultures tuberculeuses exercent-ils un effet protecteur vis-à-vis de l'infection tuberculeuse virulente? *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CI, p. 353.
- VAUDREMER. — Formes filtrables du bacille tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1923, t. LXXXVIII, p. 80.
- VAN BENEDEN. — Phénomène de Koch obtenu chez le cobaye par injection sous-cutanée de filtrat tuberculeux. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. XCIX, p. 1560.
- VAN DEINSE. — Les éléments filtrables du bacille de Koch rendus tuberculigènes par passages successifs de cobaye à cobaye. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CI, p. 273.
- VAN DEINSE et SAENZ. — Sur les lésions ganglionnaires produites chez le cobaye par la tuberculine brute. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1928, t. CXIX, page 1940.

VEBER. — Filtration du bacille de Koch du liquide de pneumothorax artificiel sur bougie Chamberland. — *Comptes rendus Société de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 8.

VEBER et IONESCO. — Ultravirus tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang chez une femme enceinte, atteinte de tuberculose granulique avec méningite. *Comptes rendus Société de Biologie*, 1929, t. CII, p. 1.113.

---

# Table des matières

---

|                                                                      | Pages |
|----------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Introduction :</i>                                                |       |
| Généralités sur les ultravirus .....                                 | 7     |
| <br><i>PREMIÈRE PARTIE</i>                                           |       |
| <br><i>L'ULTRAVIRUS TUBERCULEUX</i>                                  |       |
| I. — <i>Historique</i> .....                                         | 18    |
| II. — <i>Espèces affectées</i> .....                                 | 20    |
| III. — <i>Propriétés physiques</i> .....                             | 23    |
| IV. — <i>Propriétés biologiques</i> .....                            | 25    |
| A) <i>Culture</i> .....                                              | 25    |
| B) <i>Réaction à la tuberculine</i> .....                            | 27    |
| C) <i>Réaction au filtrat</i> .....                                  | 28    |
| D) <i>Pouvoir pathogène et origine</i> .....                         | 29    |
| V. — <i>L'ultravirus tuberculeux et l'hérédité tuberculeuse</i> .... | 40    |
| <br><i>DEUXIÈME PARTIE</i>                                           |       |
| <i>Expériences personnelles</i> .....                                | 49    |
| <i>Observations</i> .....                                            | 53    |
| <i>Conclusions</i> .....                                             | 61    |
| <i>Bibliographie</i> .....                                           | 65    |





